

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 9/16, 31/195</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/07568</b> (43) Date de publication internationale: 17 février 2000 (17.02.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01811</p> <p>(22) Date de dépôt international: 23 juillet 1999 (23.07.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/10091 3 août 1998 (03.08.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO- RATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRUNA, Etienne [FR/FR]; 13, rue des Parigaudes, F-28300 Jouy (FR). GENDROT, Edouard [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). CHAUVEAU, Charles [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). DEMICHELIS, Alain-Gilles [FR/FR]; 77, chemin de la Tête de Lion, F-06130 Grasse (FR).</p> <p>(74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent &amp; Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

(54) Title: METHOD FOR MAKING COATED GABAPENTINE OR PREGABALINE PARTICLES

(54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION DE PARTICULES DE GABAPENTINE OU DE PREGABALINE ENROBEES

## (57) Abstract

The invention concerns a method for making coated particles of  $\gamma$ -aminobutyric acid analogue whereof the lactam content by weight relative to the weight of  $\gamma$ -aminobutyric acid analogue is less than 0.5 %. The invention is characterised in that it consists in spraying a coating solution comprising at least a polymer in an organic solvent on said  $\gamma$ -aminobutyric acid analogue particles.

## (57) Abrégé

Procédé pour la fabrication de particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique enrobées dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est inférieure à 0,5 %, caractérisé en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage comprenant au moins un polymère dans un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**PROCEDE DE FABRICATION DE PARTICULES DE GABAPENTINE OU DE PREGABALINE ENROBEES**

L'invention se rapporte à un procédé de fabrication de particules d'analogue  
5 d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) enrobées contenant moins de 0,5 % de lactame  
en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

L'invention concerne également les particules enrobées susceptibles d'être  
obtenues par ledit procédé, ainsi que toute forme galénique mettant en oeuvre  
10 lesdites particules enrobées.

Dans la suite de la description et dans les revendications, l'invention est plus  
particulièrement décrite en relation avec les analogues de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
choisis dans le groupe comprenant la gabapentine et la prégabaline. Cependant,  
15 comme déjà dit, le procédé s'applique à tout analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
susceptible de produire des molécules de lactame en tant que produit de  
dégradation.

La gabapentine encore dénommée acide 1-aminométhylcyclohexane  
20 acétique est un analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Elle présente des  
propriétés anti-convulsivantes et est utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Cette  
molécule bien connue est notamment décrite dans les documents US-A-4024175 et  
US-A-4087544.

25 Du point de vue pharmacocinétique, il est indispensable que la  
concentration plasmatique de la gabapentine atteigne son pic en 2 à 3 heures.

C'est l'une des raisons pour laquelle la gabapentine est actuellement  
commercialisée en France sous forme de gélules remplies d'un mélange de poudre  
30 constituée de gabapentine, de lactose hydraté, d'amidon de maïs et de talc. Les  
gélules sont dosées à 100 mg, 300 mg ou 400 mg de principe actif et sont  
commercialisées sous la marque NEURONTIN® par PARKE-DAVIS.

Même si les gélules permettent d'obtenir une concentration plasmatique de  
35 gabapentine satisfaisante, elles restent cependant inadaptées à l'usage pédiatrique.

Pour résoudre ce problème, on a cherché à présenter la gabapentine sous forme de solution aqueuse.

Cependant, le document PHARMACEUTICAL RESEARCH, Volume 9,  
5 Numéro 5, de 1992 démontre :

- d'une part, que la gabapentine est susceptible d'être dégradée en solution aqueuse pour donner par cyclisation intramoléculaire un produit de dégradation du type lactame, dont le taux ne doit pas dépasser 0,5 % en poids par rapport au poids du principe actif pour toute forme galénique quel que soit le dosage ;
- 10 - et d'autre part, que la gabapentine présente un goût suffisamment amer pour qu'il soit indispensable de masquer son goût.

Pour résoudre le problème du masquage du goût, le document EP-A-0 458  
751 a proposé de présenter la gabapentine sous forme de particules enrobées d'une  
15 première couche hydrophile d'un polymère insoluble dans l'eau et d'une seconde couche hydrophobe. Même si on obtient un effet de masquage du goût satisfaisant, le procédé d'enrobage de la première couche nécessite la présence d'eau, de sorte qu'on peut s'attendre à une cyclisation intramoléculaire de la gabapentine conduisant à la formation de lactame au sein même du produit fini.

20

Le prégabaline est également un analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique connu comme anti-épileptique et plus particulièrement décrit dans le document WO 98/58641 pour son application en tant qu'agent anti-inflammatoire. Le Demandeur a constaté que la prégabaline présentait un phénomène identique à  
25 celui de la gabapentine s'agissant de sa dégradation en solution aqueuse en molécules lactame. En outre, tout comme la gabapentine, la prégabaline doit atteindre une concentration plasmatique maximum en 2 à 3 heures. Enfin, cette molécule présente également un goût amer la rendant difficilement utilisable en tant que telle au sein d'une formulation galénique.

30

Le premier problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA, dont le contenu en lactame soit inférieur à 0,5 % en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

Le second problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA, susceptible de pouvoir être utilisée en pédiatrie.

5 Un troisième problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA dans laquelle le goût amer dudit analogue soit masqué tout en conduisant à une concentration plasmatique maximale en 2 à 3 heures.

10 Pour ce faire, l'invention propose un procédé de fabrication de particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique enrobées, dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue de GABA est inférieure à 0,5 %.

Ce procédé se caractérise en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage  
15 comprenant au moins un polymère dans au moins un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

Dans une première forme de réalisation, l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est la gabapentine.  
20

Dans une autre forme de réalisation de l'invention, l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est la prégabaline.

On a en effet constaté que de façon tout à fait surprenante, le fait d'enrober  
25 les particules de gabapentine ou de prégabaline par un polymère solubilisé dans un solvant organique, permettait d'obtenir un taux de lactame dans la particule enrobée inférieur à 0,5 % en poids par rapport au poids de gabapentine ou de prégabaline. En outre, l'enrobage de polymère permet également de masquer le goût de l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique sans pour autant retarder sa libération,  
30 permettant ainsi d'obtenir des concentrations plasmatiques usuelles.

Pour obtenir le masquage du goût tout en permettant la libération rapide de la gabapentine, le polymère représente entre 60 et 80 % en poids de la gabapentine.

35 Pour une proportion de polymère inférieure à 60 %, on n'obtient pas un masquage du goût suffisant. A l'inverse, pour une proportion de polymère

supérieure à 80 %, le goût de la gabapentine est parfaitement masqué, mais le principe actif peut ne pas être libéré suffisamment rapidement.

Avantageusement, on enrobe les particules de gabapentine à raison de 70 %  
5 en poids de polymère.

De même, concernant la prégabaline, pour obtenir le masquage du goût tout en permettant la libération rapide de la molécule, le polymère représente entre 15 et 30 % en poids de la prégabaline.

10

Pour une proportion de polymère inférieure à 15 %, on n'obtient pas un masquage de goût suffisant. A l'inverse, pour une proportion de polymère supérieure à 35 %, le goût de la gabapentine est parfaitement masqué, mais le principe actif peut ne pas être libéré suffisamment rapidement.

15

Avantageusement, on enrobe les particules de prégabaline à raison de 20% en poids de polymère.

Par ailleurs, les différents procédés de fabrication de gabapentine ou de  
20 prégabaline conduisent à l'obtention de particules dont la taille peut varier entre 2 micromètres et quelques millimètres.

Si la taille des particules d'analogue de principe actif est trop faible, c'est-à-dire de l'ordre de 50 micromètres, la pulvérisation de la solution conduit à un  
25 enrobage irrégulier des particules.

Pour résoudre ce problème, on cherche à augmenter la taille des particules en pulvérisant sur lesdites particules une solution d'un agent liant hydrosoluble dans un solvant organique par la technique dite du lit d'air fluidisé encore  
30 dénommée "spray coating", puis on tamise et on calibre les particules agglomérées obtenues.

L'enrobage proprement dit de la gabapentine ou prégabaline est effectué sur les particules agglomérées ou non, dont la taille est comprise entre 100 et 400  
35 micromètres, de préférence aux alentours de 250 micromètres par la même technique dite du lit fluidisé.

La particule de gabapentine ou de prégabaline enrobée obtenue se présente sous la forme de particule agglomérée ou non, enrobée, dont la taille est comprise entre 100 et 450 micromètres, avec une médiane d'environ 250 micromètres.

5

Pour dissoudre le polymère, le solvant organique est choisi dans le groupe comprenant l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, seuls ou en mélange.

Selon un mode de réalisation avantageux, le polymère est mis en solution  
10 dans un solvant comprenant 50 parties d'acétone et 50 parties d'éthanol pour 100 parties en masse/masse.

De même, lorsqu'on effectue une étape préalable d'uniformisation de la taille des particules de gabapentine ou prégabaline, l'agent liant est mis en solution dans  
15 un solvant organique identique ou différent de celui mis en œuvre lors de la pulvérisation.

Par ailleurs, pour obtenir un enrobage polymérique permettant à la fois de libérer rapidement l'analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, mais également de  
20 masquer le goût de la molécule active, le polymère est choisi dans le groupe comprenant le polyméthacrylate, les copolymères d'aminoéthylméthacrylate, les polymères cellulosiques, seuls ou en mélange.

Avantageusement, le polyméthacrylate est un EUDRAGIT, notamment  
25 l'EUDRAGIT E ® commercialisé par la société RÖHM.

Parmi les polymères cellulosiques, on peut choisir l'éthyl cellulose, l'hydroxypropylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'acétophtalate de cellulose, seuls en ou mélange. Par ailleurs, il peut être nécessaire d'associer des  
30 agents plastifiants audit polymère tels que le phtalate d'éthyle.

Pour optimiser le masquage du goût du principe actif, la solution d'enrobage peut contenir en outre un agent édulcorant choisi dans le groupe comprenant l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le saccharinate de sodium, le  
35 monoammonium glycyrrhizinate, les sucres et dérivés, ainsi que les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

En pratique, l'agent édulcorant représente entre 1 et 6 % en poids de l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

5 Par ailleurs, pour éviter les phénomènes d'électrostatisme durant l'enrobage et par là même conduire à une meilleure maîtrise du procédé, la solution comprend en outre un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc.

10 En pratique, l'agent antistatique représente entre 2 et 8 % en poids de l'analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, avantageusement entre 5 et 6 % en poids.

Selon une autre caractéristique du procédé de l'invention, la pulvérisation aussi bien du polymère en solution que de l'agent liant en solution est effectuée  
15 comme déjà dit par la technique du lit fluidisé.

A échelle du laboratoire, la température d'entrée d'air de pulvérisation doit être minimale et plus particulièrement comprise entre 35 et 45°C, avantageusement 40°C.

20

A échelle industrielle, la température d'entrée d'air de pulvérisation est plus élevée et est plus particulièrement comprise entre 40 et 80°C, avantageusement 60°C.

25 Quoiqu'il en soit, et dans les deux cas, la température des particules agglomérées ou non pendant l'enrobage doit être minimale et avantageusement comprise entre 20 et 30°C.

Les particules enrobées de gabapentine ou prégabaline obtenues peuvent  
30 être mises en œuvre au sein de toute forme galénique adéquate, étant entendu que la teneur en lactame de ladite forme galénique est inférieure à 0,5 % en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

Dans une première forme de réalisation, les particules enrobées sont mises  
35 en œuvre telles quelles sous forme de sachet.

Selon un mode avantageux de réalisation de l'invention, on peut soumettre les particules enrobées à une étape de compression après avoir préalablement mélangé à sec lesdites particules enrobées avec les excipients usuels de compression.

5

Les excipients mis en oeuvre pour la fabrication de ces comprimés sont connus de l'homme du métier et sont notamment choisis dans le groupe comprenant les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents aromatisants, les agents édulcorants, seuls ou en mélange.

10

Les comprimés susceptibles d'être obtenus selon le procédé de l'invention peuvent être avantageusement de deux types.

Le premier type correspond à des comprimés multiparticulaires à délitement rapide sans apport d'eau, en moins de 60 secondes dans la cavité buccale, encore  
15 dénommés FLASHTAB ®, marque déposée par le Demandeur et plus particulièrement décrit dans le document EP-A-548 356.

Dans ce cas, les excipients rajoutés lors de l'étape de compression  
20 comprennent en outre au moins un agent désintégrant apte à permettre le délitement rapide du principe actif.

Avantageusement, l'agent désintégrant est choisi dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, le PVP réticulé (encore dénommée  
25 crospovidone) et le carboxyméthylamidon.

Par ailleurs, le polymère destiné à l'enrobage des particules de gabapentine ou prégabaline doit être choisi de sorte à ce qu'il soit insoluble à pH neutre, correspondant au pH salivaire (donc masquage du goût) et qu'il soit soluble ou  
30 perméable à un pH compris entre 1 et 4 correspondant au pH gastrique.

De plus, la dureté du comprimé est comprise entre 30 et 70 N, avantageusement 50 N.

35 Le second type de comprimé correspond à des comprimés dits "fast dispersible", c'est-à-dire des comprimés à hydrodispersibilité rapide susceptibles de

se déliter en un temps très court < 1 minute, de préférence < à 15 secondes, dans un volume d'eau minimum qui dépendra de la masse du comprimé.

Cette dernière forme galénique peut donc être avantageusement utilisée en  
5 pédiatrie.

Dans ce cas, les excipients ajoutés lors de la compression comprendront en outre non seulement un agent de délitement mais également un agent de maintien en suspension des particules enrobées ou agent gonflant.

10

De même, la dureté du comprimé obtenu est comprise entre 30 et 100 N, avantageusement 70 N.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des  
15 exemples de réalisation suivants.

L'ensemble des exemples étant réalisés à l'échelle de laboratoire, les différents paramètres sont réglés en conséquence.

20 Dans les trois exemples suivants, la mesure du taux de lactame se fait par détermination quantitative effectuée par HPLC par rapport à un étalon externe de lactame.

### **EXEMPLE 1**

#### **25 1 - Fabrication de particules de gabapentine enrobées**

##### **a) Fabrication de particules agglomérées**

On agglomère tout d'abord des particules de gabapentine à partir du mélange  
30 suivant :

Gabapentine	400 mg
PVP K30 (agent liant)	20 mg
Ethanol QSP	180 mg

PVP = polyvinyl providone commercialisé par BASF

Conformément au procédé de l'invention, on uniformise la taille des particules de principe actif en pulvérisant sur les particules de gabapentine l'agent liant en solution dans l'éthanol, par la technique du spray coating.

5

On règle la température d'air de fluidisation à 40°C, la température des particules en cours de fabrication étant de 21°C.

On procède ensuite à un tamisage, puis calibrage des particules agglomérées  
10 obtenues pour obtenir une majorité de particules de taille comprise entre 250 et 350 microns.

*b) Enrobage des particules agglomérées*

15 Les particules agglomérées ainsi formées sont ensuite enrobées selon le même procédé par pulvérisation d'une solution comprenant :

Eudragit E 100	280 mg
Ethanol QSP	1 027 mg
Acétone QSP	1 027 mg
Silice colloïdale <sup>1</sup>	42 mg

1 : Aérosil R972 commercialisé par DEGUSSA

20 *c) Pourcentage de lactame produit en fin de fabrication des particules enrobées*

Le pourcentage de lactame en poids par rapport au poids de la gabapentine présent dans les particules enrobées varie entre 0,07 et 0,1 % d'un lot à l'autre.

## **2 - Fabrication de comprimés de gabapentine à hydrodispersibilité rapide**

Une fois les particules de gabapentine enrobées, on mélange lesdites  
5 particules avec le mélange de poudre comprenant

Agent diluant	mannitol <sup>1</sup>	206,7
Agent gonflant	Cellulose microcristalline <sup>2</sup>	190,8
Agent désintégrant	Grospovidone <sup>3</sup>	116,6
Agent lubrifiant	PEG 6000	15,9

1 : Pearlitol : commercialisé par ROQUETTE

2 : Avicel CE 15 : commercialisé par FMC

10 3 : Kollidon CL commercialisé par BASF

Les comprimés sont réalisés sur comprimeuse rotative équipée du poinçon de diamètre 18 mm. La pression exercée est de 16 KNewton +/- 2.

15 La dureté des comprimés obtenus est de l'ordre de 70 Newtons.

### **a) Essais de dissolution**

On a réalisé des essais de dissolution des comprimés obtenus en milieu  
20 acide (0,06 N de HCl) dans les conditions standard (apparat 2, et vitesse de pâles 50 rotations par minute).

Les essais ont été effectués dans des conditions de stockage des comprimés à 25°C et 60 % d'humidité relative.

Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

Conditions de Stockage	Dissolution en 5 minutes		Dissolution en 10 minutes		Dissolution en 15 minutes		Dissolution en 20 minutes	
	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)
25°C/60%RH  après 3 mois de stockage	97	87-102	102	99-104	103	100-106	102	100-105

- 5 Comme le montre le tableau ci-dessus, 96 % du comprimé est dissous en 5 minutes, ce qui prouve la capacité du polymère à libérer rapidement le principe actif.

10 *b) Pourcentage de lactame contenu dans le comprimé à hydrodispersibilité rapide*

On a par ailleurs mesuré le pourcentage de lactame présent dans le comprimé en fin de fabrication ( $T_0$ ), au bout de 42 jours, 3 et 6 mois de stockage. Les résultats figurent dans le tableau ci-après (pourcentage de lactame en poids par rapport au poids de gabapentine)

Conditions de Stockage	Durée de Stockage	% lactame
	temps zéro	0.10
25°C/60 %RH	3 mois	0.13
25°C/60 %RH	6 mois	0.14
30°C/60 %RH	6 mois	0,16
40°C/75 %RH	3 mois	0.21
40°C/75 %RH	6 mois	0.29

On constate que le comprimé est stable vis-à-vis du produit de dégradation pendant six mois dans des conditions accélérées de stockage.

Comme déjà dit, ce type de comprimé présente l'avantage de pouvoir être utilisé en pédiatrie.

## 5 **EXEMPLE 2**

### **1/ Fabrication de particules de gabapentine enrobées**

10 a) On suit le même processus de fabrication que celui décrit dans l'exemple 1 en partant d'une masse de gabapentine égale à 300 mg, les autres constituants étant mis en œuvre au prorata.

15 b) Le pourcentage de lactame dosé dans les particules enrobées en fin de procédé varie entre 0,07 et 0,10 % en poids par rapport au poids de gabapentine d'un lot à l'autre.

### **2/ Fabrication du comprimé à hydrodispersibilité rapide**

20 On fabrique ensuite des comprimés à hydrodispersibilité rapide de gabapentine dosés à 300 mg en mélangeant les particules enrobées obtenues et le mélange de poudre suivant :

Pearlitol 400 DC (agent diluant)	155 mg
Avicel CE 15 (agent gonflant)	143 mg
Kollidon CL (agent désintégrant)	87,5 mg
PEG 6000 (agent lubrifiant)	11,9 mg

25 La fabrication des comprimés est réalisée sur comprimeuse rotative équipée de poinçon diamètre 16 mm. La pression exercée est de 12 KN +/- 2. La dureté du comprimé obtenu est de l'ordre de 55 N.

*a) Essai de dissolution*

Comme précédemment, on a ensuite calculé les pourcentages de dissolution de la gabapentine en milieu acide. Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

Conditions de Stockage	Dissolution en 5 minutes		Dissolution en 10 minutes		Dissolution en 15 minutes		Dissolution en 20 minutes	
	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)	moyenne (%)	écart à la moyenne (%)
<i>(après 3 mois de stockage)</i>								
25°C/60%RH	99	94-101	102	98-105	102	100-105	102	99-104
40°C/75%RH	98	94-101	99	95-104	98	94-102	99	96-103

*b) Pourcentage de lactame*

On a également mesuré le pourcentage de lactame présent dans le comprimé obtenu selon l'invention. Les résultats figurent dans le tableau ci-après (en poids par rapport au poids de gabapentine).

Conditions de Stockage	Durée de Stockage	% lactame
	point zéro	0,10
25°C/60 %RH	3 mois	0,14
25°C/60 %RH	6 mois	0,25
30°C/60%RH	6 mois	0,18
40°C/75 %RH	3 mois	0,23
40°C/75 %RH	3 mois	0,23
40°C/75%RH	6 mois	0,32

**EXEMPLE 3****1/ Fabrication de particules de prégabaline enrobées**

- 5 On prépare dans cette étape des particules de prégabaline enrobées dont la composition est la suivante :

Prégabaline	150 mg
Eudragit E 100	45 mg
Acésulfame de potassium	7,9 mg
Talc	10,9 mg

- 10 Les particules enrobées sont fabriquées selon le procédé de l'invention en lit fluidisé par pulvérisation d'une solution comprenant l'Eudragit, l'Acésulfame de potassium et le talc dans de l'éthanol à 96 %.

Cette technique en lit fluidisé est réalisée au sein d'un appareil du type GLATT/GPGC 1, la température du produit étant comprise entre 20 et 25° C.

15

Le pourcentage de lactame mesuré sur les particules enrobées de prégabaline est :

Conditions de Stockage	Durée de Stockage	% lactame
25°C/60 %RH	point zéro	< 0,01
	1 mois	< 0,01
	2 mois	< 0,01
30°C/60%RH	point zéro	< 0,01
40°C/75 %RH	point zéro	< 0,01
	1 mois	< 0,01
	2 mois	< 0,01

20

## **2/ Fabrication du comprimé multiparticulaire à délitement rapide**

Une fois les particules de prégabaline enrobées, on mélange lesdites  
5 particules avec un mélange de poudre comprenant :

Mannitol (agent diluant)	474,2 mg
Crospovidone (agent désintégrant)	80 mg
Monoammonium glycyrrhizinate(agent édulcorant)	14 mg
Aromatisant	10 mg
Stéarate de magnésium	8 mg

La dureté des comprimés obtenus est de 40 N.

### **a) Essai de dissolution**

10 On a calculé les pourcentages de dissolution de la prégabaline en milieu acide dans les mêmes conditions que pour les exemples 1 et 2. Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

Dissolution en 5 minutes	Dissolution en 10 minutes	Dissolution en 20 minutes	Dissolution en 60 minutes
100,5	102,4	101,5	101,9

### **b) Pourcentage de lactame**

15 Le pourcentage de lactame calculé sur les comprimés sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Conditions de Stockage	Durée de Stockage	% lactame
25°C/60 %RH	point zéro	< 0,01
	1 mois	< 0,01
	2 mois	< 0,01
30°C/60%RH	point zéro	< 0,01
40°C/75 %RH	point zéro	< 0,01
	1 mois	0,023
	2 mois	0,029

Les avantages de l'invention ressortent bien de la description. On note en particulier que l'invention permet de résoudre simultanément les trois problèmes, à savoir :

- 5       • proposer une forme galénique d'analogue de GABA dont le pourcentage de lactame toxique est inférieur à 0,5 % ;
- masquer le goût amer des analogues de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ;
- et obtenir une concentration plasmatique de la molécule active maximale en 2 à 3 heures après ingestion.

10

Les particules enrobées présentent également l'avantage, outre leur procédé de fabrication conventionnel, de pouvoir être incorporés notamment au sein de comprimés type FLASHTAB ® ou à hydrodispersibilité rapide, comprimés qui ne sont pas avalés directement, mais après avoir été délités au contact de la salive dans  
15 la bouche dans le premier cas, ou au contact de l'eau dans le second cas.

Il n'est donc dans ce cas plus nécessaire d'ingérer des formes solides, lesquelles peuvent s'avérer inadéquates, notamment chez les enfants et les personnes âgées, et compliquées dans le cas du traitement d'une personne souffrant  
20 d'épilepsie.

Comme déjà dit, l'invention ne se limite pas à un procédé de fabrication de particules enrobées de gabapentine ou prégabaline, mais concerne tout analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique susceptible de se dégrader en molécules de lactame en  
25 solution aqueuse.

**REVENDICATIONS**

1/ Procédé pour la fabrication de particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique enrobées dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est inférieure à 0,5%, **caractérisé** en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage comprenant au moins un polymère dans au moins un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est la gabapentine.

3/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique est la prégabaline.

4/ Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polymère représente entre 60 et 80 % en poids de la gabapentine.

5/ Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polymère représente entre 15 et 30 % en poids de la prégabaline.

6/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les particules d'analogue d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique sont préalablement uniformisées en taille, par pulvérisation sur lesdites particules d'une solution d'un agent liant hydrosoluble dans un solvant organique, puis tamisage et calibrage des particules agglomérées obtenues.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la pulvérisation de la solution d'enrobage est effectué en lit fluidisé.

8/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi dans le groupe comprenant l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, seul ou en mélange.

9/ Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant organique comprend 50 parties d'acétone et 50 parties d'éthanol pour 100 parties en masse/masse.

5 10/ Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent liant est mis en solution dans de l'éthanol.

11/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe comprenant le polyméthacrylate, les  
10 copolymères d'amino éthylméthacrylate, les polymères cellulosiques, seuls ou en mélange.

12/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la solution d'enrobage contient en outre un agent édulcorant choisi dans le groupe  
15 comprenant l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le monoammonium glycyrrhizinate, le saccharinate de sodium, les sucres et dérivés, les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

13/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la  
20 solution d'enrobage contient en outre un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc.

14/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on mélange à sec les particules enrobées obtenues avec des excipients de compression  
25 avant de les soumettre à une étape de compression pour obtenir des comprimés.

15/ Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les excipients de compression sont choisis dans le groupe comprenant les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents aromatisants, les agents édulcorants, seuls ou en mélange.

30

16/ Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les excipients de compression comprennent en outre au moins un agent désintégrant choisi dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, la crospovidone et le carboxyméthylamidon.

35

17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que les excipients de compression comprennent en outre un agent de maintien en suspension des particules enrobées.

- 5        18/ Particules enrobées susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 13.

19/ Comprimé susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 15.

10

20/ Comprimé multiparticulaire pour administration orale sans utilisation d'eau, dont la vitesse de délitement entraîne la désagrégation en moins de 60 secondes dans la cavité buccale susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 16.

15

21/ Comprimé multiparticulaire à hydrodispersibilité rapide apte à former une suspension stable dans un faible volume d'eau, susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 17.

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/01811

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/16 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 458 751 A (WARNER-LAMBERT CO) 27 November 1991 (1991-11-27) claims 1-13 page 8; example 1	1-21
Y	FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 29 January 1993 (1993-01-29) page 5, line 31 - line 33 page 6, line 6 - line 18 page 7; example 1 claims 1-6 & EP 0 548 356 A cited in the application	1-21
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 1999

Date of mailing of the international search report

08/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01811

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 03122 A (WARNER-LAMBERT CO) 8 February 1996 (1996-02-08) cited in the application claims 1-7 example 3 ---	1-21
A	EP 0 523 847 A (MCNEIL-PPC INC.) 20 January 1993 (1993-01-20) the whole document ---	1-21
A	EP 0 237 506 A (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 16 September 1987 (1987-09-16) the whole document ---	1-21
A	GB 2 157 170 A (CIBA-GEIGY AG) 23 October 1985 (1985-10-23) the whole document -----	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01811

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 458751	A	27-11-1991	JP 4270216 A	25-09-1992
FR 2679451	A	29-01-1993	AT 148339 T	15-02-1997
			AU 666666 B	22-02-1996
			AU 2417192 A	23-02-1993
			CA 2092074 A,C	23-01-1993
			DE 69217191 D	13-03-1997
			DE 69217191 T	28-08-1997
			DK 548356 T	11-08-1997
			EP 0548356 A	30-06-1993
			ES 2099275 T	16-05-1997
			WO 9301805 A	04-02-1993
			GR 3023281 T	30-07-1997
			HK 1007414 A	09-04-1999
			JP 2820319 B	05-11-1998
			JP 6502194 T	10-03-1994
			US 5464632 A	07-11-1995
WO 9603122	A	08-02-1996	US 5792796 A	11-08-1998
			AU 703428 B	25-03-1999
			AU 3006995 A	22-02-1996
			AU 3236999 A	05-08-1999
			CZ 9700162 A	16-07-1997
			EP 0804182 A	05-11-1997
			HU 76835 A	28-11-1997
			JP 10503490 T	31-03-1998
			NZ 290050 A	30-08-1999
			PL 318268 A	26-05-1997
			SK 9097 A	06-05-1998
			ZA 9506229 A	11-03-1996
EP 523847	A	20-01-1993	CA 2068402 A,C	15-12-1992
			DE 69210124 D	30-05-1996
			DE 69210124 T	02-10-1996
			ES 2089403 T	01-10-1996
			US 5489436 A	06-02-1996
EP 237506	A	16-09-1987	SE 457326 B	19-12-1988
			AT 66141 T	15-08-1991
			CA 1297018 A	10-03-1992
			DE 3772072 A	19-09-1991
			FI 871380 A,B,	01-10-1988
			GR 3002770 T	25-01-1993
			SE 8600657 A	15-08-1987
			US 4840799 A	20-06-1989
GB 2157170	A	23-10-1985	CH 658188 A	31-10-1986
			AT 394310 B	10-03-1992
			AU 579355 B	24-11-1988
			AU 4028785 A	26-09-1985
			BE 901994 A	23-09-1985
			CA 1239348 A	19-07-1988
			DE 3510129 A	03-10-1985
			DK 130685 A,B,	24-09-1985
			ES 541513 A	16-01-1987
			FI 851114 A,B,	24-09-1985
			FR 2561524 A	27-09-1985
			GR 850717 A	19-07-1985

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/FR 99/01811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2157170 A		HK 73090 A	21-09-1990
		IE 57954 B	19-05-1993
		IT 1182723 B	05-10-1987
		JP 1852429 C	21-06-1994
		JP 5074568 B	18-10-1993
		JP 60209518 A	22-10-1985
		LU 85817 A	12-12-1985
		NL 8500856 A	16-10-1985
		NZ 211537 A	30-03-1988
		PT 80147 A, B	01-04-1985
		SE 8501370 A	24-09-1985
		SG 46890 G	17-08-1990
		US 4666703 A	19-05-1987

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le internationale No

PCT/FR 99/01811

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/16 A61K31/195

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 458 751 A (WARNER-LAMBERT CO) 27 novembre 1991 (1991-11-27) revendications 1-13 page 8; exemple 1	1-21
Y	FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 29 janvier 1993 (1993-01-29) page 5, ligne 31 - ligne 33 page 6, ligne 6 - ligne 18 page 7; exemple 1 revendications 1-6 & EP 0 548 356 A cité dans la demande	1-21



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Siatou, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No

PCT/FR 99/01811

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 03122 A (WARNER-LAMBERT CO) 8 février 1996 (1996-02-08) cité dans la demande revendications 1-7 exemple 3 ----	1-21
A	EP 0 523 847 A (MCNEIL-PPC INC.) 20 janvier 1993 (1993-01-20) le document en entier ----	1-21
A	EP 0 237 506 A (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 16 septembre 1987 (1987-09-16) le document en entier ----	1-21
A	GB 2 157 170 A (CIBA-GEIGY AG) 23 octobre 1985 (1985-10-23) le document en entier -----	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: le internationale No

PCT/FR 99/01811

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 458751 A	27-11-1991	JP 4270216 A	25-09-1992
FR 2679451 A	29-01-1993	AT 148339 T	15-02-1997
		AU 666666 B	22-02-1996
		AU 2417192 A	23-02-1993
		CA 2092074 A,C	23-01-1993
		DE 69217191 D	13-03-1997
		DE 69217191 T	28-08-1997
		DK 548356 T	11-08-1997
		EP 0548356 A	30-06-1993
		ES 2099275 T	16-05-1997
		WO 9301805 A	04-02-1993
		GR 3023281 T	30-07-1997
		HK 1007414 A	09-04-1999
		JP 2820319 B	05-11-1998
		JP 6502194 T	10-03-1994
		US 5464632 A	07-11-1995
WO 9603122 A	08-02-1996	US 5792796 A	11-08-1998
		AU 703428 B	25-03-1999
		AU 3006995 A	22-02-1996
		AU 3236999 A	05-08-1999
		CZ 9700162 A	16-07-1997
		EP 0804182 A	05-11-1997
		HU 76835 A	28-11-1997
		JP 10503490 T	31-03-1998
		NZ 290050 A	30-08-1999
		PL 318268 A	26-05-1997
		SK 9097 A	06-05-1998
		ZA 9506229 A	11-03-1996
EP 523847 A	20-01-1993	CA 2068402 A,C	15-12-1992
		DE 69210124 D	30-05-1996
		DE 69210124 T	02-10-1996
		ES 2089403 T	01-10-1996
		US 5489436 A	06-02-1996
EP 237506 A	16-09-1987	SE 457326 B	19-12-1988
		AT 66141 T	15-08-1991
		CA 1297018 A	10-03-1992
		DE 3772072 A	19-09-1991
		FI 871380 A,B,	01-10-1988
		GR 3002770 T	25-01-1993
		SE 8600657 A	15-08-1987
		US 4840799 A	20-06-1989
GB 2157170 A	23-10-1985	CH 658188 A	31-10-1986
		AT 394310 B	10-03-1992
		AU 579355 B	24-11-1988
		AU 4028785 A	26-09-1985
		BE 901994 A	23-09-1985
		CA 1239348 A	19-07-1988
		DE 3510129 A	03-10-1985
		DK 130685 A,B,	24-09-1985
		ES 541513 A	16-01-1987
		FI 851114 A,B,	24-09-1985
		FR 2561524 A	27-09-1985
		GR 850717 A	19-07-1985

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 99/01811

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2157170 A		HK 73090 A	21-09-1990
		IE 57954 B	19-05-1993
		IT 1182723 B	05-10-1987
		JP 1852429 C	21-06-1994
		JP 5074568 B	18-10-1993
		JP 60209518 A	22-10-1985
		LU 85817 A	12-12-1985
		NL 8500856 A	16-10-1985
		NZ 211537 A	30-03-1988
		PT 80147 A, B	01-04-1985
		SE 8501370 A	24-09-1985
		SG 46890 G	17-08-1990
		US 4666703 A	19-05-1987

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**